

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/00</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/11665</b> (43) Date de publication internationale: 4 mai 1995 (04.05.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01251</p> <p>(22) Date de dépôt international: 27 octobre 1994 (27.10.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/12954 29 octobre 1993 (29.10.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES VIRBAC [FR/FR]; 1ère Avenue - 2065 M - L.I.D., F-06516 Carros (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DERRIEU, Guy [FR/FR]; Le Riviera Parc, 33, chemin du Lautin, F-06800 Cagnes-sur-mer (FR). AUBERT, André [FR/FR]; Villa Andréa, 20, chemin du Camp Cordeau, F-06570 Opio (FR). RAYNIER, Bernard [FR/FR]; Azur Sea, 98, corniche fleurie, F-06200 Nice (FR). SCHUMACHER, Carolin, L. [DE/FR]; L'Escondu C, Chemin Clairefontaine, F-06140 Vence (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: ORALLY-ADMINISTERED DOSAGE FORM FOR ANIMALS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USES THEREOF</p> <p>(54) Titre: FORME GALENIQUE A ADMINISTRATION ORALE POUR ANIMAUX, SON PROCEDE DE PREPARATION ET SES APPLICATIONS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A dosage form for orally administering chemical or medicinal substances such as vitamins, trace elements, amino acids, nutritive substances, vaccines, etc., to domestic or wild animals, and a method for preparing same, are disclosed. Said dosage form includes: a porous water-soluble central core containing binders selected from polypeptides, polysaccharides, polymers and colloids, and/or diluents selected from polyols, metal oxides, carbonates, phosphates and microcrystalline cellulose, and an effective amount of at least one bioactive substance; and a palatable hydrophobic outer layer containing at least one lipid substance selected from fatty alcohols, fatty acids, glycerol esters, hydrogenated oils, waxes, paraffin, lanolin, coconut oil and fatty acid salts; a polymeric agent for modulating the disintegration and adhesion of said outer layer; and natural or synthetic palatable substances.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Forme galénique pour l'administration orale de substances chimiques ou médicamenteuses, telles que vitamines, oligo-éléments, amino-acides, substances nutritionnelles, vaccins etc..., à des animaux domestiques ou sauvages et son procédé d'obtention. Ladite forme galénique comprend: un noyau central, hydrosoluble, et poreux, qui comprend: des liants sélectionnés parmi des polypeptides, des polysaccharides, des polymères et des colloïdes, et/ou des diluants sélectionnés parmi des polyols, des oxydes métalliques, des carbonates, des phosphates ou la cellulose microcristalline, et une quantité efficace d'au moins une substance bioactive et une couche externe, à caractère hydrophobe et appétant, qui comprend: au moins une substance lipidique choisie parmi les alcools gras, les acides gras, les esters de glycérol, les huiles hydrogénées, les cires, la paraffine, la lanoline, l'huile de coprah et les sels d'acides gras; un agent de modulation du délitement et de l'adhésion de ladite couche externe, choisi parmi des polymères; et des substances appétentes, naturelles ou synthétiques.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KR	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**FORME GALENIQUE A ADMINISTRATION ORALE POUR ANIMAUX, SON  
PROCÉDE DE PREPARATION ET SES APPLICATIONS.**

La présente invention est relative à une forme galénique destinée à permettre l'administration orale de substances chimiques ou médicamenteuses, telles que vitamines, oligo-éléments, amino-acides, substances nutritionnelles, vaccins etc..., à des animaux domestiques ou sauvages.

La présente invention est également relative au procédé d'obtention desdites formes galéniques.

On connaît déjà des systèmes permettant l'administration orale de médicaments à des animaux domestiques ou à des animaux élevés de manière extensive, ou à des animaux sauvages, difficiles ou dangereux à contenir.

De tels systèmes ont fait l'objet de Demandes de Brevet ou de Brevets (Brevet EP 0 240 826, Brevet EP 0 208 528 et Demande de Brevet EP 0 421 863).

L'appât décrit dans le Brevet EP 0 240 826 est obtenu par une première coulée, au fond d'un moule, d'un support comprenant un composé lipidique (ayant un point de fusion entre 20° et 60°C), un composé destiné à stabiliser la forme de l'appât et un composé attractif et appétant pour les animaux, une mise en place de la substance active sur la couche de support solidifiée, puis une deuxième coulée dudit support, de manière à recouvrir complètement ladite substance active.

Ce système a l'inconvénient de présenter une faible résistance mécanique et une fragilité au voisinage de la jonction des deux coulées et le rend inapte aux modes de distribution à grande échelle (largage aérien, par exemple, pour traiter des effectifs importants d'animaux sauvages, sur des territoires importants).

Le Brevet EP 208 528 décrit un appât pour poissons et crustacés constitué essentiellement d'un polymère insoluble dans l'eau ayant un point de fusion inférieur à 110°C (polyamides ou copolymères d'éthylène,

EVA, en particulier), d'une substance attractive et d'huile comestible ou de mélasse (0 à 20 %).

Les appâts selon ce Brevet EP 208 528 sont obtenus par extrusion à 90-110°C d'un mélange à sec du polymère, de la substance attractive et éventuellement de l'huile comestible.

La Demande Internationale WO 89/12393 décrit des compositions pesticides comprenant de l'EVA, un agent bioactif, une source de protéines/sucres/lipides et éventuellement 0 à 20 % d'huile comestible, une substance attractive, un colorant, un conservateur, un agent répulsif et un biomarqueur.

Les compositions selon cette Demande Internationale PCT WO 89/12393 peuvent être sous forme de blocs ou de comprimés et sont également préparées par extrusion de la composition précitée, soit par fusion du polymère (fusible à une température < 110°C), suivie du mélange de ce dernier avec les autres ingrédients, soit par chauffage, jusqu'au point de fusion du polymère, d'un mélange de l'ensemble des ingrédients sous forme sèche.

La Demande de Brevet EP 421 863 décrit des systèmes comprenant deux parties : une enveloppe sous forme tubulaire, obtenue par extrusion et comprenant au moins une substance attractive, au moins une substance agglomérante (polyosides, amidons ou polymères tels que EVA) et éventuellement une substance hydrophobe (huile) et à l'intérieur de la cavité de l'enveloppe, une substance de liaison (mélange de corps gras possédant un point de fusion peu élevé) contenant un principe actif, la substance de liaison épousant la forme interne de l'enveloppe. Une telle enveloppe possède une résistance mécanique et thermique élevée, permettant notamment la distribution par largage aérien.

Les compositions ou systèmes de l'Art antérieur sont généralement conçus de telle façon qu'ils présentent une bonne résistance à la manipulation et aux

chocs et/ou une bonne attractivité vis-à-vis des animaux, facilitant la prise effective du (ou des) principe(s) actif(s) inclus dans ces systèmes.

Toutefois, de façon générale, les compositions  
5 décrites dans ces documents n'assurent pas aux principes actifs un temps de séjour dans la cavité buccale suffisant pour garantir l'efficacité de certains médicaments ou lorsqu'il est indispensable d'obtenir un certain temps de contact, notamment pour certains traitements. De plus,  
10 elles n'assurent pas aux principes actifs une stabilité satisfaisante, en particulier à ceux d'origine biologique.

La Demande EP 458 751 décrit un système comprenant un noyau central comprenant des aminoacides cycliques, un premier enrobage composé d'un polymère apte à  
15 former un film (5 %-100 % du noyau en poids) et un deuxième enrobage hydrophobe consistant en lipides (20 %-400 % en poids de la combinaison noyau+ premier enrobage) permettant l'obtention de granules, essentiellement des-  
20 tinés à être soumis à une autre transformation ; en outre, de tels systèmes induisent une libération contrôlée du principe actif et ne permettent pas de transformer et de stabiliser des produits d'origine biologique en solution ou suspension aqueuse.

25 La présente invention s'est, en conséquence, donné pour but de fournir une nouvelle forme galénique qui répond mieux aux exigences rencontrées dans le traitement de certaines affections, dans la dispensation de certains soins, dans l'exécution de certains actes médi-  
30 caux sur les animaux, tels que par exemple la vaccination orale ou les traitements de la cavité buccale, que les compositions et systèmes de l'Art antérieur.

La présente invention a pour objet une forme galénique pour l'administration orale de substances chi-  
35 miques ou médicamenteuses, du type comprenant un noyau central solide contenant une ou plusieurs substances bio-

actives et une couche externe ou enrobage, caractérisée en ce que :

- le noyau central, hydrosoluble, et poreux comprend :
  - 5 . au moins une substance choisie dans le groupe qui comprend les liants sélectionnés parmi des polypeptides, des polysaccharides à poids moléculaire élevé, des polymères pouvant donner des solutions colloïdales et des colloïdes, et les diluants sélectionnés parmi des polyols, des oxydes métalliques, des carbonates, des phosphates ou la cellulose microcristalline, la quantité globale de liant et de diluant étant comprise entre 50 et 98 % en poids par rapport audit noyau central et
  - 10 . une quantité efficace d'au moins une substance bioactive et
- la couche externe, à caractère hydrophobe et appétant, comprend :
  - 20 . au moins une substance lipidique choisie parmi les alcools gras (alcool cétylique, alcool stéarylique), les acides gras (acide stéarique, acide palmitique), les esters de glycérol tels que le palmitostéarate de glycérol, le stéarate de glycérol (commercialisé sous la marque PRECIROL), le
  - 25 béhénate de glycérol (commercialisé sous la marque COMPRITOL), les huiles hydrogénées telles que l'huile de ricin hydrogénée (commercialisée sous la marque CUTINA HR), les cires ou corps gras tels que cire de carnauba, cire d'abeille, paraffine, lano-
  - 30 line, huile de coprah et les sels d'acides gras tels que stéarate de calcium ou de magnésium ;
  - . un agent de modulation du délitement de ladite couche externe et de l'adhésion des fragments microparticulaires issus de la désintégration du
  - 35 noyau central, soluble ou dispersible dans la masse lipidique, choisi parmi des polymères sélectionnés

dans le groupe qui comprend des résines acryliques (commercialisées sous la marque EUDRAGIT), des acétates de polyvinyle (commercialisés sous la marque RHODOPAS), des résines de polyalkylène, des copolymères éthylène/acétate de vinyle (EVA), les polymères réticulés d'amidon, de dextran, d'inuline ou de vinylpyrrolidone et des dérivés cellulosiques sélectionnés parmi l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ; et

des substances appétentes, naturelles ou synthétiques, d'origine purement végétale ou contenant des produits d'origine animale, choisies parmi les farines de viande ou de poisson, les arômes tels que arôme boeuf bouilli, arôme porc rôti, arôme poisson blanc, arôme arachide, arôme bacon, arôme foie.

Cette forme galénique est donc à double compartiment. Le premier compartiment, à coeur, est un noyau central, solide et poreux, ayant pour caractéristiques de se dissoudre ou de se désintégrer rapidement en milieu aqueux ou dans la salive. Les agrégats ou fragments microparticulaires générés par cette désintégration sont susceptibles d'adhérer aux tissus de la cavité buccale, en raison de la composition particulière de la forme selon l'invention.

Le deuxième compartiment est en fait une pellicule ou enveloppe de nature à la fois lipidique et polymérique, hydrophobe, appétente et d'épaisseur contrôlée qui assure :

- une manipulation aisée de la forme galénique selon l'invention, sans modifier l'intégrité du compartiment central, hydrosoluble et de structure poreuse,
- une protection du noyau central contre l'humidité,

- une protection contre la contamination de la personne chargée de dispenser le produit, en particulier pour la vaccination orale,
- une attractivité vis-à-vis de l'animal cible,
- 5 - une bonne résistance thermique à des températures comprises entre -30° C et +45° C, sans modification de la texture, ni suintement lipidique,
- une stabilité optimale du noyau central solide et sec, et donc des molécules bioactives sensibles,
- 10 - une stabilité dans le temps, les caractéristiques physiques étant non altérables, lors du séjour dans le milieu de distribution, plus particulièrement pour les animaux d'élevage intensif, et
- une bioadhésion aux muqueuses de la cavité buccale et
- 15 une mise à disposition immédiate des principes actifs aux travers de celles-ci, ce qui conduit à une biodisponibilité optimale, alors que les comprimés ou autres appâts selon l'Art antérieur, ont un contenu trop compact ou trop fluide pour permettre une persistance
- 20 tance dans la cavité buccale.

On entend par principe actif toute matière biologiquement active et plus spécialement toute molécule pouvant présenter des difficultés de formulation liées à des problèmes de goût, de faible solubilité ou

25 d'insolubilité, d'instabilité, ou à une biodisponibilité faible.

La forme galénique selon l'invention peut être utilisée pour l'administration de toutes sortes de substances, communément utilisées en médecine vétérinaire et

30 plus particulièrement aux vaccins oraux, aux agents de nutrition, aux agents régulateurs des métabolismes, aux contraceptifs, aux extraits de plantes, aux adjuvants d'alimentation, aux agents d'hygiène et de diététique, aux agents cosmétiques. Cette nouvelle forme permet, en

35 outre, une présentation solide de principes actifs liquides.



A titre d'exemple, parmi les substances actives administrables sous cette forme, peuvent être cités :

- les antibiotiques tels que betalactamines (amoxicilline, ampicilline, cefalexine), chloramphénicol, macrolides (josamycine, érythromycine, spiramycine, tylosine), tétracyclines,
  - les antiinfectieux autres que antibiotiques tels que furanes, quinolones, sulfamides, sulfones, triméthoprime,
  - les antiinflammatoires tels que corticoïdes, pyrazoles, salicylés, non stéroïdiens,
  - les antimycosiques tels que griséofulvine, kétonazole,
  - les anthelminthiques tels que oxibendazole, pyrantel, mébendazole, oxfendazole, fenbendazole, netobimin,
  - les agents de nutrition, tels que réhydratants oraux, acides aminés (méthionine, lysine) produits d'apports énergétiques minéraux ou vitaminiques,
  - les produits locaux gingivodentaires, antiseptiques, antibactériens, tels que hexamidine, chlorhexidine, hexitidine, et les substances modifiant l'haleine,
  - les vaccins anti-viraux, anti-bactériens, anti-parasitaires,
- sous forme :
- . Inactivés : antigène complet
  - . Vivants atténués
  - . Vivants mutés avirulents
  - . Vivant issus de recombinaison génétique (vecteur viral, bactériens, plasmidiques)
  - . Sous unitaires : (glycoprotéine ; nucléoprotéine)
  - . Recombinants purifiés : molécules antigéniques pures
  - . Peptidiques
  - . Composés d'acide nucléiques

- . Composés de molécules biologiques associées à diverses cytokines : IL2, IL6, IL12, interféron ; TNF ...
- . Nucléosides anti-sens
- 5 . Anticorps monoclonaux anti-idiotypiques ou pas
- . Récepteurs cellulaires spécifiques
  - les cytokines,
  - les anti-cancéreux,
  - les facteurs de croissances,
  - 10 - les vaccins contraceptifs hormonaux ou pas,
  - les insecticides biologiques,
  - les adjuvants
    - . non spécifiques de l'immunité
    - . spécifiques de TH1 (immunité cellulaire)
    - 15 . spécifiques de TH2 (immunité humorale).
    - les facteurs, support de transgénie,
    - les facteurs d'attachement ou anti-attachement locaux (muqueuses, villosités intestinales ...).

On entend par liant une substance épaississante et structurante servant de support, soluble ou dispersible dans l'eau, permettant d'assurer la cohésion de la masse, inerte vis-à-vis du (des) principe(s) actif(s) et susceptible de favoriser l'adhésion des fragments microparticulaires du noyau central aux muqueuses de la cavité buccale, après la prise effective de ladite forme galénique par l'animal.

Ces liants sont notamment choisis parmi les polypeptides tels que la gélatine ou la gélatine partiellement hydrolysée, des polysaccharides à poids moléculaire élevé, des polymères pouvant donner des solutions colloïdales et des colloïdes, tels que les gommes naturelles ou synthétiques, (la gomme arabique, la gomme caraya, la gomme xanthane, la gomme guar, la gomme de caroube), les alginates, les dérivés celluloses tels que la carboxyméthyl cellulose sodique, l'hydroxypropylméthyl cellulose, les pectinates, les car-

rageenanes, les dextrans, les homo ou copolymères de l'acide acrylique, les dérivés hydrodispersibles de l'amidon, les silices colloïdales, l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols  
5 (PEG 6000 et 8000 particulièrement), ou encore des mélanges desdits liants.

De manière avantageuse, ces liants sont plus particulièrement choisis parmi la gomme arabique, la gomme xanthane, la pectine, biopolymères naturels commu-  
10 nément utilisés dans l'élaboration des comprimés ou gommes à mâcher pour améliorer la bioadhésion aux muqueuses de la cavité buccale.

On désigne par diluant des substances pharmaceutiquement acceptables, de préférence hydro-  
15 solubles, qui améliorent les propriétés physiques du noyau central. Ces substances peuvent être notamment choisies parmi le mannitol, le xylitol, le lactose, le glyocolle, le sorbitol, le glucose, les maltodextrines, les cyclodextrines, ou encore parmi les oxydes (oxyde de  
20 magnésium), les carbonates (carbonate de calcium), les phosphates (phosphate tricalcique), la cellulose microcristalline.

Selon un mode de réalisation avantageux de ladite forme galénique, le noyau central comprend en  
25 outre un ou plusieurs additifs choisis parmi des substances modifiant ou masquant le goût telles que la saccharine, les saccharinates, les cyclamates, l'aspartame, des agents modulant le délitement comme la silice, des promoteurs d'absorption tels que les cyclodextrines ou  
30 les sels de l'acide glycyrrhétinique, des agents de surface choisis parmi des tensio-actifs non ioniques ou cationiques, tels que les esters de sorbitane, les copolymères d'oxyde d'éthylène et de propylène, les éthers de polyoxyéthylène et d'alcool gras, des agents colorants  
35 et des agents conservateurs.

Le noyau central contient donc au moins une substance choisie parmi les liants et diluants énumérés ci-dessus, mais il peut contenir un ou plusieurs liants et/ou un ou plusieurs diluants.

5           Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite forme galénique, la substance lipidique de ladite couche externe est choisie parmi la paraffine, l'huile de coprah, l'acide palmitique et les esters du glycérol et l'agent de modulation du délitement de ladite  
10 couche externe est choisi parmi les copolymères éthylène/acétate de vinyle et les polysaccharides réticulés.

Conformément à l'invention, la couche externe ou barrière hydrophobe de la forme galénique selon  
15 l'invention pourra également contenir :

- des substances minérales choisies dans le groupe qui comprend les oxydes minéraux sélectionnés parmi l'oxyde de titane et de fer, les phosphates, les carbonates, les argiles et le talc, lesquelles substances  
20 agissent également sur la vitesse de délitement de ladite couche externe et/ou
- un agent tensio-actif choisi par exemple parmi les esters de sorbitol, les polysorbates de polyoxyéthylène (commercialisés sous la marque TWEEN), les  
25 lécithines, les esters de sorbitane, pour garantir l'homogénéité et la transformation du mélange la constituant, lorsque celle-ci se présente sous la forme d'une suspension lors de l'opération de pelliculage (d'enrobage) du noyau central. Cette matière hydrophobe  
30 pourra avantageusement contenir des esters du glycérol et d'acides gras, tels que mono et (ou) diglycérides, dont l'incidence majeure sera d'accroître l'affinité entre la couche lipidique et le noyau central, favorisant ainsi l'adhésion entre les deux compartiments de la forme galé-  
35 nique selon l'invention. La flexibilité et l'élasticité

11

relative de la matière filmogène s'en trouvent renforcées.

Conformément à l'invention, ladite forme galénique comprend avantageusement :

- 5                   - noyau central :  
                  diluants et/ou liants ..... 50 à 98 %  
                  substances bioactives ..... 0,25 à 50 %  
                  autres additifs ..... 0 à 1,75 %
- 10                  - couche externe :  
                  substances lipidiques ..... 40 à 93 %  
                  polymères ..... 4 à 30 %  
                  substances appétentes et  
                  autres additifs ..... 3 à 30 %

15                  La présente invention a également pour objet  
un procédé de préparation de la forme galénique conforme  
à l'invention, caractérisé en ce que l'on effectue les  
opérations suivantes :

- 20                  a) préparation d'une pâte contenant les différents  
                  constituants du noyau central, à savoir, sub-  
                  stances bioactives, diluants, liants et éven-  
                  tuellement un ou plusieurs additifs et une quan-  
                  tité d'eau convenable pour régler l'homogénéité  
                  et la viscosité de la suspension obtenue,
- 25                  b) solidification du produit obtenu en a),  
c) enrobage des produits obtenus en b), avec un  
mélange en solution ou en suspension, comprenant  
au moins une substance lipidique, un agent de  
modulation du délitement de la couche externe et  
une substance appétente.

30                  De manière plus précise, la préparation du  
noyau central se déroule selon les opérations suivantes :

- 35                  a) préparation d'une pâte contenant les différents  
                  constituants énumérés plus avant, ainsi qu'une  
                  quantité d'eau convenable de manière à assurer à la  
suspension obtenue des caractéristiques rhéo-  
logiques permettant une transformation optimale ;

b) solidification du produit obtenu en a), notamment par congélation et sublimation (lyophilisation) en particulier lorsque le principe actif est un vaccin, ou opération équivalente.

5 Selon un mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, ladite solidification est réalisée par une opération physique telle qu'évaporation, dessiccation ou lyophilisation.

Lorsque la solidification est réalisée par  
10 évaporation, celle-ci est réalisée sous pression réduite et de préférence associée à une exposition aux hyperfréquences. Cette transformation, réalisée par exemple dans un mélangeur sécheur VRIECO-NAUTA ou VACTRON (MACHINES COLETTE), sera préférée lorsqu'on souhaitera  
15 obtenir une unité de forme sphérique ou globalement sphérique, les conditions d'utilisation permettant de moduler la taille moyenne du noyau central selon l'invention.

Lorsque la solidification est réalisée par lyophilisation, la pâte obtenue en a) est de préférence  
20 divisée en quantités unitaires de forme et de volume déterminés avant congélation et sublimation.

Il est entendu que la division du produit peut également être effectuée mécaniquement après lyophilisation, mais il est avantageux de répartir la pâte dans des  
25 alvéoles de forme et de dimensions prédéterminées, préalablement à l'opération de lyophilisation.

Conformément à l'invention, le(s) principe(s) actif(s) seront solubles ou en suspension dans la pâte à répartir, sous forme libre ou sous forme de microparticules ou nanoparticules. Cette dernière forme, plus particulièrement adaptée à une solidification par lyophilisation, peut éviter le relargage complet et immédiat du principe actif lors de la mise en contact avec les milieux aqueux et le flux salivaire. Des polymères bio-  
30 résorbables ou des substances macromoléculaires entrent dans la constitution des micro ou nanoparticules.  
35

L'enrobage du noyau central précédemment décrit est effectuée selon les techniques usuelles communément employées dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire. Selon la forme et la dimension du noyau central, on utilisera plus particulièrement l'enrobage par évaporation du solvant, l'enrobage par coacervation, l'enrobage par pelliculage en turbine, l'enrobage en lit d'air fluidisé ou l'enrobage par trempage largement employé dans l'industrie alimentaire, plus précisément la confiserie.

La forme galénique conforme à l'invention est tout particulièrement indiquée :

- pour les formulations pharmaceutiques orales dont il convient de masquer le goût des substances bioactives,

- pour les formulations à bio-adhésion buccale, comme par exemple les systèmes de rafraîchissement de l'haleine,

- pour les formulations incluant des principes actifs sensibles aux mécanismes de la digestion et dont on stimulera le passage par les muqueuses de la cavité buccale.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

**EXEMPLE I : Forme unitaire pour l'hygiène dentaire.**

Dans un mélangeur planétaire de type OLSA, on prépare un pré-mélange contenant les principes actifs et excipients et ayant la composition suivante :

14

	Chlorhexidine diacétate.....	0,25 %
	Méthionine.....	3 %
	Lactose.....	80 %
	$\beta$ -cyclodextrine.....	13 %
5	Dextran 70.....	2 %
	Silice pulvérisée.....	0,25 %
	Aspartame.....	0,8 %
	Monopalmitate de sorbitane.....	0,7 %

La masse pulvérulente est mélangée à sec pendant 30 minutes puis additionnée d'eau, à raison de 38 g pour 100 g de masse sèche, et malaxée pendant 1 heure à température ambiante. La suspension homogène ainsi obtenue est divisée dans des alvéoles de chlorure de polyvinyle de 1,5 cm<sup>3</sup>. La feuille alvéolée contenant la suspension est introduite dans un lyophilisateur immédiatement après division, pour être congelée à une température de -45° C sous pression atmosphérique, pendant environ 3 heures. Après dessiccation pendant 12 heures sous pression réduite à une température négative, la température est remontée à 30° C par paliers de 5° C. L'unité lyophilisée, extraite de l'alvéole, est traitée en lit d'air fluidisé (GLATT GPC-15) avec injection d'air (100 litres/min, à 30-5° C), par une solution d'huile de castor hydrogénée (1 partie), d'éthyl cellulose (2,5 parties), de cire d'abeille (3 parties), d'alcool cétylique (1 partie), d'arôme arachide (0,15 partie) dans le chlorure de méthylène (80 parties), maintenu à 25-30°C.

**EXEMPLE II : Forme unitaire pour la vaccination orale contre la rage chez le chien.**

En opérant comme décrit précédemment pour l'exemple I, on engage un mélange sec ayant la composition suivante :

	Lactose.....	28 %
	Mannitol.....	70 %
35	Gomme arabique.....	2 %



15

On additionne une suspension vaccinale de souche SAG-2 de titre suffisant pour garantir l'immunité à l'animal vacciné, à raison de 40 g pour 100 g de masse sèche et on opère comme décrit plus haut. L'unité lyophilisée, extraite de l'alvéole, est enrobée par trempage, dans un mélange homogène maintenu à 56-60° C, de composition suivante : Paraffine 50-2° C (52 %), copolymère éthylène acétate de vinyle à 28 % d'acétate de vinyle (6 %), farine de viande (23 %), suif de boeuf (17 %), arôme bacon de ROBERTET (2 %). On obtient ainsi une forme galénique selon l'invention propre à la vaccination orale.

**EXEMPLE III :**

Dans un mélangeur sécheur planétaire pouvant supporter une pression réduite et équipé d'un générateur d'hyperfréquences, on réalise un mélange ayant la composition suivante :

Lactose .....	20	%
Mannitol .....	45	%
20 Polyvinyl pyrrolidone K 30 .....	6	%
Phosphate bicalcique .....	5	%
Sulfaméthoxypyridazine .....	20	%
Triméthoprim .....	4	%
Eau .....	45 g pour	
25	100 g de masse sèche	

On mélange pendant 1 heure, puis on effectue l'élimination de l'eau sous vide à l'aide de micro-ondes (excitation en discontinu avec des générateurs de puissance variable entre 1 et 4 KW), en ne dépassant pas 40°C. Les granules obtenus sont enrobés en lit d'air fluidisé par une pulvérisation d'une solution à 5 % d'Eudragit® L 100, contenant une faible quantité de monoglycéride d'acide gras et d'anhydride silicique anhydre, dans un mélange 1/1 de chlorure de méthylène et d'isopropanol, à raison de 30 ml/min.

**EXEMPLE IV : Tests *in vitro* et *in vivo* des formes galéniques conformes à l'invention obtenues selon les exemples I et II.**

a) Tenue à la température

5 Les essais ont montré qu'à des températures comprises entre -30 °C et +45 °C, il n'y avait aucune modification de l'aspect ou de la structure. La forme galénique, placée sur un papier absorbant conservé à 45 °C, se ramollit très légèrement, sans  
10 laisser apparaître aucun suintement, ni tache de graisse sur le papier ; en outre, les caractéristiques physiques du noyau central lyophilisé ne sont modifiées.

b) Attractivité, appétence et bioadhésion

15 Les essais d'attractivité ont été réalisés sur deux groupes de neuf chiens (trois petits, trois moyens, trois grands), en présentant respectivement la forme galénique selon l'exemple I (groupe A), le noyau central selon l'exemple I (groupe B), en  
20 ayant pris soin d'introduire de la Rhodamine B utilisée comme marqueur à raison de 0,2 % (p/p). Les résultats sont très favorables, avec une prise immédiate de 100 % et 80 % respectivement pour les groupes A et B. Il faut noter que, pour le groupe  
25 B, la prise est effective pour les 20 % restants dans les dix minutes qui suivent la présentation. Les essais d'appétence et de bioadhésion sont réalisés sur les groupes A et B et un groupe C comparable, auquel est présenté un comprimé classique de  
30 composition similaire à la forme galénique selon l'exemple I. Les résultats sont très favorables à la forme galénique selon l'invention, avec une intensité moyenne de la coloration de la cavité bucco-pharyngée (échelle croissante de 0 à 4) de 4,  
35 4 et 2 respectivement pour les groupes A, B et C.

c) Stabilité

Les essais réalisés en b) ont été repris avec des formes identiques mais conservés six mois à 4°C. Les résultats sont tout à fait comparables.

5 Une étude de stabilité de la forme galénique selon l'exemple II a été conduite en suivant le titre de la suspension vaccinale, en fonction du temps et de la température de conservation. Cette étude a été menée en parallèle en comparaison avec un lot

10 contrôle de suspension vaccinale, conservée sous forme liquide et conditionnée en blister. Les contrôles sont effectués dans les 7, 14 et 28 jours, 3 et 6 mois qui suivent la préparation de la suspension et de la forme galénique correspondante.

15 On exprime la chute hebdomadaire de la dose infectieuse cyto-pathogène détruisant 50 % des cellules (DICP50), sur les deux préparations. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I et montrent l'intérêt particulier de la forme galénique par

20 rapport à une présentation conventionnelle.

TABLEAU I

Température de stockage composition	-80°C	-20°C	+4°C	+25°C	+35°C
SAG-2 liquide en blister	0	-0,025*	-0,19	-0,76	-1,82
Forme galénique selon l'exemple II	0	0	-0,05	-0,1	-0,3
	* : chute de la DICP 50 exprimée en log/semaine				

d) Efficacité

25 Une étude a été menée avec la forme galénique selon l'exemple II en comparaison avec un appât pour chien conventionnel présentant la charge vaccinale sous forme liquide en blister. Les 14 chiens rete-

5 nus sont divisés en 4 groupes A, B, C et D. Le  
groupe A (4 chiens) reçoit la forme galénique selon  
l'invention, le groupe B (4 chiens) reçoit le noyau  
central lyophilisé (sans le compartiment protec-  
teur), le groupe C (4 chiens) reçoit un appât clas-  
sique, et le groupe D (2 chiens) n'est pas traité.  
Les chiens sont suivis pendant 30 jours, en contrô-  
lant l'évolution du taux d'anticorps antirabiques.  
A 30 jours, les taux de séroconversion sont supé-  
rieurs à 0,5 UI pour 4, 3 et 3 chiens, respective-  
ment dans les groupes A, B et C.  
Ces résultats montrent la stabilité et l'efficacité  
de la forme galénique selon l'invention.

15 Ainsi que cela ressort de ce qui précède,  
l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de  
mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui vien-  
nent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en em-  
brasse au contraire toutes les variantes qui peuvent ve-  
nir à l'esprit du technicien en la matière, sans  
20 s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente inven-  
tion.

REVENDICATIONS

- 1) Forme galénique pour l'administration orale de substances chimiques ou médicamenteuses, du type comprenant un noyau central solide contenant une ou plusieurs substances bioactives et une couche externe ou enrobage, caractérisée en ce que :
- le noyau central, hydrosoluble, et poreux comprend :
    - . au moins une substance choisie dans le groupe qui comprend les liants sélectionnés parmi des peptides, des polysaccharides à poids moléculaire élevé, des polymères pouvant donner des solutions colloïdales et des colloïdes, et les diluants sélectionnés parmi des polyols, des oxydes métalliques, des carbonates, des phosphates ou la cellulose microcristalline, la quantité globale de liant et de diluant étant comprise entre 50 et 98 % en poids par rapport audit noyau central et
    - . une quantité efficace d'au moins une substance bioactive et
  - la couche externe, à caractère hydrophobe et ap-  
pétant, comprend :
    - . au moins une substance lipidique choisie parmi les alcools gras, les acides gras, les esters de glycérol, les huiles hydrogénées, les cires, la paraffine, la lanoline, l'huile de coprah et les sels d'acides gras ;
    - . un agent de modulation du délitement et de l'adhésion de ladite couche externe, soluble ou dispersible dans la masse lipidique, choisi parmi des polymères sélectionnés dans le groupe qui comprend des résines acryliques, des acétates de polyvinyle, des résines de polyalkylène, des copolymères éthylène/acétate de vinyle (EVA), les polymères réticulés d'amidon, de dextran, d'inuline ou de vinylpyrrolidone et des dérivés cellulosiques

sélectionnés parmi l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose ; et  
des substances appétentes, naturelles ou synthétiques.

2) Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le noyau central comprend en outre un ou plusieurs additifs choisis parmi des substances modifiant ou masquant le goût, des agents modulant le délitement, des promoteurs d'absorption, des agents de surface choisis parmi des tensio-actifs non ioniques ou cationiques, des agents colorants et des agents conservateurs.

3) Forme galénique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que la couche externe comprend en outre des substances minérales choisies dans le groupe qui comprend des oxydes minéraux, des phosphates, des carbonates, les argiles et le talc et/ou un agent tensio-actif choisi parmi les esters de sorbitol, les polysorbates de polyoxyéthylène, les lécithines et les esters de sorbitane.

4) Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les diluants et liants du noyau interne sont sélectionnés parmi la gomme arabique, la gomme xanthane, la pectine, les polyols du type sorbitol, xylitol, mannitol et leurs mélanges.

5) Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la substance lipidique de ladite couche externe est choisie parmi la paraffine, l'huile de coprah, l'acide palmitique et les esters du glycérol et en ce que l'agent de modulation du délitement de ladite couche externe est choisi parmi les copolymères éthylène/acétate de vinyle et les polysaccharides réticulés.

6) Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les substances bioactives du noyau interne sont choisies parmi les vaccins, les cytokines, les anti-cancéreux, les facteurs de croissance, les adjuvants de l'immunité, les facteurs support de transgénie, les facteurs d'attachement ou d'anti-attachement locaux.

7) Forme galénique selon la revendication 6, caractérisée en ce que le noyau interne comprend en tant que substance bioactive, un vaccin choisi parmi les vaccins anti-viraux, les vaccins anti-parasitaires, les vaccins anti-bactériens, les vaccins contraceptifs.

8) Forme galénique selon la revendication 6 ou la revendication 7, caractérisée en ce que le noyau interne comprend en tant que substance bioactive, une suspension vaccinale antirabique de souche SAG-2.

9) Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle présente la formule suivante :

- noyau central :
  - diluants et/ou liants ..... 50 à 98 %
  - substances bioactives ..... 0,25 à 50 %
  - autres additifs ..... 0 à 1,75 %
- couche externe :
  - substances lipidiques ..... 40 à 93 %
  - polymères ..... 4 à 30 %
  - substances appétentes et autres additifs ..... 3 à 30 %

10) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on effectue les opérations suivantes :

a) préparation d'une pâte contenant les différents constituants du noyau central, à savoir, substances bioactives, diluants, liants et éventuellement un ou plusieurs additifs et une quantité d'eau convenable pour

réglér l'homogénéité et la viscosité de la suspension obtenue,

b) solidification du produit obtenu en a),

5 c) enrobage des produits obtenus en b), avec un mélange en solution ou en suspension, comprenant au moins une substance lipidique, un agent de modulation du délitement de la couche externe et une substance appétente.

10 11) Procédé de préparation selon la revendication 10, caractérisé en ce que ladite solidification est réalisée par une opération physique telle qu'évaporation, dessiccation ou lyophilisation.

12) Procédé de préparation selon la revendication 10 ou la revendication 11, caractérisé en ce que 15 lorsque la solidification est réalisée par lyophilisation, l'opération est conduite en deux temps :

(i) division de la pâte en quantités unitaires de forme et de volume prédéterminés, et

20 (ii) lyophilisation, étant entendu que les étapes (i) et (ii) peuvent être réalisées indifféremment dans n'importe quel ordre.

13) Procédé de préparation selon la revendication 10 ou la revendication 11, caractérisé en ce que lorsque la solidification est réalisée par évaporation, 25 l'opération est conduite dans un mélangeur sécheur, sous pression réduite et exposition intermittente aux hyperfréquences.

14) Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué par une forme galénique selon l'une quelconque 30 des revendications 1 à 9.

15) Vecteur immunologique, caractérisé en ce qu'il est constitué par une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

16) Produit diététique, caractérisé en ce 35 qu'il comprend une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.



23

17) Produit alimentaire, caractérisé en ce qu'il comprend une forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/01251A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	EP, A, 0 458 751 (WARNER LAMBERT COMPANY) 27 November 1991  see the whole document ----	1-5, 9-11, 14, 16, 17
Y	EP, A, 0 475 536 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 18 March 1992  see claims 1, 4, 5 see page 2, line 39 - line 50 see page 3, line 39 - page 4, line 1 see page 4, line 9 - line 16 see page 5; example 4 -----	1-5, 9-11, 14, 16, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 1995

Date of mailing of the international search report

27 01 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. .onal Application No

PCT/FR 94/01251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0458751	27-11-91	JP-A- 4270216	25-09-92
EP-A-0475536	18-03-92	DE-A- 3874360	15-10-92
		EP-A, B 0277741	10-08-88
		ES-T- 2052697	16-07-94
		JP-A- 63301816	08-12-88
		US-A- 5026560	25-06-91

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. de Internationale No  
PCT/FR 94/01251

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 A61K9/00				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X, Y	EP, A, 0 458 751 (WARNER LAMBERT COMPANY) 27 Novembre 1991  voir le document en entier ---	1-5, 9-11, 14, 16, 17		
Y	EP, A, 0 475 536 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES) 18 Mars 1992  voir revendications 1, 4, 5 voir page 2, ligne 39 - ligne 50 voir page 3, ligne 39 - page 4, ligne 1 voir page 4, ligne 9 - ligne 16 voir page 5; exemple 4 -----	1-5, 9-11, 14, 16, 17		
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
<b>* Catégories spéciales de documents cités</b>				
<table border="0"> <tr> <td> <b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  <b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date  <b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)  <b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens  <b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée             </td> <td> <b>"T"</b> document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention  <b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  <b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  <b>"&amp;"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets             </td> </tr> </table>			<b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent <b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date <b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) <b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens <b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	<b>"T"</b> document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention <b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément <b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier <b>"&amp;"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets
<b>"A"</b> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent <b>"E"</b> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date <b>"L"</b> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) <b>"O"</b> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens <b>"P"</b> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	<b>"T"</b> document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention <b>"X"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément <b>"Y"</b> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier <b>"&amp;"</b> document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  5 Janvier 1995		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  27.01.95		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Ventura Amat, A		

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Désignation internationale No

PCT/FR 94/01251

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication
EP-A-0458751	27-11-91	JP-A- 4270216	25-09-92
-----			
EP-A-0475536	18-03-92	DE-A- 3874360	15-10-92
		EP-A,B 0277741	10-08-88
		ES-T- 2052697	16-07-94
		JP-A- 63301816	08-12-88
		US-A- 5026560	25-06-91
-----			

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

This Page Blank (copy)